

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

annee 1975

N° 252

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'université)

par

Monsieur EMILE ANTOINE **ANDARI**

né le 8 avril 1947 à Balla (LIBAN)

Presentee et soutenue publiquement le **24 NOV. 1975**

Titre de la Thèse :

ASPECTS ACTUELS ET EVOLUTION A LONG TERME
DE LA MALADIE D'ADDISON

Président : Monsieur MICHEL **DROSDOWSKY**, Professeur.

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1975

N° _____

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Monsieur Emile Antoine ANDARI

né le 8 avril 1947 à Balla-LIBAN

présentée et soutenue publiquement le

Titre de la Thèse :

ASPECTS ACTUELS ET EVOLUTION A LONG TERME
DE LA MALADIE D'ADDISON
(A propos de 18 observations).

Président : Monsieur Michel DROSDOWSKY, Professeur.



FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
HOUTTEVILLE	Neuro-chirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies infectieuses
LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie-adultes



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0029

MOULIN
MULLER
POTIER J.C.
POTTIER M.
QUESNEL
VERWAERDE

Pharmacologie
Gynécologie, obstétrique
Médecine expérimentale
Physiologie
Anesthésiologie
Thérapeutique

ABBATUCCI

Radiologie (Maître de conférences associé).

A MES PARENTS...

"Aucune dédicace ne saurait exprimer
la profondeur des sentiments que
j'éprouve à leur égard."

A MON GRAND-PERE...

A MA GRAND-MERE....

"En témoignage de leur affection et
de leur amour."

V

A MES FRERES ET SOEUR ET A LEUR FAMILLE

A TOUS LES MIENS...

VI

A MON MAITRE, Monsieur le Professeur DROSDOWSKY,
Professeur à la Faculté de Médecine de Caen

Il m'a honoré en acceptant la présidence
du jury de thèse.

Il m'a guidé et conseillé tout au long
de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver l'expression
de mes sentiments respectueux et mes
remerciements.

VI

A MON MAITRE, Monsieur le Professeur HAZARD
Professeur d'endocrinologie à la Faculté de
Médecine de Créteil, Médecin des Hôpitaux
de Paris.

Il a guidé mes premiers pas en Endo-
crinologie, et a bien voulu me confier
les dossiers de ses malades.

Une année passée dans son service sous
sa bienveillante autorité, m'a fait
apprécier la qualité de son enseignement
tant dans le domaine de la médecine
générale que de l'Endocrinologie.

Qu'il soit assuré de ma gratitude et
de mon attachement.

A MON MAITRE, Monsieur le Professeur VALLA
Professeur de médecine interne et thérapeutique.

A Monsieur le Professeur Agrégé BAZIN
Maître de Conférences Agrégé

A Monsieur le Professeur Agrégé LEYMARIE
Maître de Conférences Agrégé

" Ils m'ont fait l'honneur de siéger à
mon jury de thèse.
Je leur dis ma profonde gratitude".

A toute l'équipe du service d'endocrinologie de l'hôpital Henri Mondor à CRETEIL, et en particulier :

A MON MAITRE, Monsieur le Professeur PERLEMUTER
Maître de Conférences Agrégé
Médecin des Hôpitaux de Paris

A Madame et Messieurs les Docteurs :

Jacqueline KREMSKI
Maurice GELINET
Roland BERNHEIM
Arnaud CENAC
Pierre-Marie VOISIN

Chefs de Clinique
Assistants des Hôpitaux de Paris

" Une année passée en leur compagnie m'a permis d'apprécier leur passion pour la médecine, l'étendue de leur culture médicale, leur sens de l'amitié et l'esprit d'équipe qui nous a réunis. Je leur dis toute mon amitié."

A MES MAITRES de la Faculté de Médecine de CAEN, dans les services
desquels j'ai effectué mes stages hospitaliers.

Monsieur le Professeur PORIN †, pneumologie
Monsieur le Professeur LHIRONDEL, pédiatrie
Monsieur le Professeur OLIVIER, cardiologie
Monsieur le Professeur FOUCAULT, cardiologie
Monsieur le Professeur Agrégé BEZARD, chirurgie générale
Monsieur le Professeur LEMENAGER, pneumologie
Monsieur le Professeur Agrégé DESCHAMPS, dermatologie
Monsieur le Professeur Agrégé BEUVE-MERY, néphrologie.

· A MES AMIS....

"A tous ceux qui souffrent et en particulier à ceux que
la médecine ne peut guérir, afin que jamais ils ne dés-
espèrent."

P L A N

- I - INTRODUCTION - PRESENTATION DU TRAVAIL
- II - HISTORIQUE
- III - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE CHRONIQUE
 - Rappel physiopathologique
 - Régulation des sécrétions hormonales
 - Physiopathologie des symptômes de l'insuffisance surrénale chronique
 - Classification physiopathologique des insuffisances surrénales chroniques
- IV - RAPPEL DES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE
 - Signes cliniques
 - Signes biologiques
- V - ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS ET ETUDE DE QUELQUES OBSERVATIONS PARTICULIERES
 - Généralités
 - Exposé des observations
- VI - ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE CHRONIQUE ET COMPARAISON AVEC NOS CAS
- VII - TRAITEMENT
- VIII - EVOLUTION ACTUELLE DE LA MALADIE
 - Modes de survie
 - Principales modifications cliniques et paracliniques sous traitement
 - Accidents évolutifs
- IX - CONCLUSION
- X - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

=====

L'insuffisance surrénale chronique globale ou "maladie bronzée" d'ADDISON est une affection assez fréquente. L'indice de morbidité a été fixé récemment pour l'Angleterre par MEADE et Coll. (1970) à 39 par million d'habitants.

Première endocrinopathie connue, elle était encore il y a 30 ans une maladie mortelle.

Actuellement, une meilleure compréhension de la physiologie surrénalienne a abouti à des progrès dans sa thérapeutique hormonale permettant un meilleur confort des malades.

Notre étude porte sur 18 observations de maladies d'ADDISON suivies durant une période de 10 à 24 ans par Monsieur le Professeur HAZARD J., Professeur d'endocrinologie à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil.

Ce travail débute par un rappel des principales acquisitions relatives à la physiopathologie de cette affection ; nous évoquons ensuite les circonstances de découverte de nos 18 cas avec les principaux symptômes cliniques et biologiques pour aborder une brève discussion en ce qui concerne l'étiologie. Ensuite, nous essayons d'analyser les progrès thérapeutiques et le schéma actuel du traitement avec l'évolution qui en découle. Nous arrivons ainsi au point essentiel de notre travail qui concerne les modalités de survie de nos patients avec les incidents et les accidents qui ont émaillé l'évolution de cette maladie au long cours.

II - HISTORIQUE

=====

Avant ADDISON, MITTENHEIMER (1853) avait rapporté à une nécrose des "capsules" surrénales une affection cachectisante accompagnée de mélanodermie. Mais ce fut ADDISON (1855) qui individualisa vraiment la maladie, en donnant une description clinique remarquable à laquelle on a peu ajouté depuis, en la rattachant à la destruction bilatérale des capsules surrénales dont les importantes fonctions étaient complètement inconnues jusqu'alors. Il l'a considérée d'emblée comme un syndrome lié à des lésions surrénaliennes de nature variable puisqu'il comptait parmi ses observations 5 cas de lésions tuberculeuses, 4 cas de métastases cancéreuses et 1 cas d'atrophie surrénalienne de nature indéterminée.

Cette affection fut reconnue en FRANCE par LASEGUE, TROUSSEAU et JACCOUD (1856) sous le nom du médecin anglais qui l'a décrite.

Plus récemment, des travaux américains ont précisé le syndrome hormonal de la maladie et mis en évidence à côté de la tuberculose des surrénales la fréquence de l'atrophie corticale.

L'isolement des hormones corticosurrénales, leur étude pharmacologique et leur reproduction par synthèse ont permis de préciser la physiopathologie de la maladie et de lui opposer une thérapeutique efficace.

III - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE CHRONIQUE =====

A - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le cortex surrénal se subdivise en trois régions
(ARNOLD, 1866) :

- zone externe, glomérulée ou arciforme
- zone moyenne, fasciculée, la plus développée
- zone interne, réticulée.

Les cellules de chaque zone ont une structure particulière et on trouve au moins deux types cellulaires par zone (GIROD, 1968) qui diffèrent sur le plan morphologique, histo-chimique et histo-enzymatique. A titre d'exemple, la glomérulée possède une 18-déshydrogénase (18-aldolase) ce qui indique que la spécificité fonctionnelle est liée à l'équipement enzymatique cellulaire.

En faveur de la théorie "zonale" on n'observe pas de migration cellulaire chez l'adulte et il y a des aspects de mitose au niveau des cellules de chacune des zones du cortex surrénalien.

Les expériences d'incubation de fragments de surrénale in vitro ont montré que la zone glomérulée est le lieu de production de l'aldostérone, alors que le cortisol est produit tant au niveau de la fasciculée que de la réticulée, et la corticostérone, au niveau des trois zones.

Rappel de l'action physiologique de ces hormones

Les hormones surrénaliennes se divisent en
3 catégories :

a - LES MINERALOCORTICOIDES

1° Leur chef de file est l'ALDOSTERONE :

Elle agit au niveau de la partie distale du tubule rénal (portion large de la branche ascendante de l'anse de HENLE et tube contourné distal essentiellement) en provoquant une réabsorption du sodium et une excrétion du potassium.

Elle possède la même action sur les sécrétions sudorales et gastro-intestinales. L'aldostérone appartient au groupe des 11-oxystéroïdes et possède les mêmes actions, quoique à un très faible degré, que les glucocorticoïdes sur le métabolisme intermédiaire des protéines, des glucides et des lipides.

Sa sécrétion quotidienne est très faible se situant en moyenne entre 0,1 et 0,2 mg sous régime normosodé, si bien qu'elle n'exerce pratiquement aucun rôle sur les divers métabolismes intermédiaires quantitativement parlant.

2° LA DESOXYCORTICOSTERONE

Ce fut la première hormone minéralocorticoïde connue et synthétisée.

Elle a les mêmes actions que l'aldostérone sur le métabolisme électrolytique mais elle est cependant 30 à 60 fois moins active. Elle est toutefois sécrétée en plus grande quantité (0,3 à 0,4 mg/24 h). Elle augmente le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire.

b - LES GLUCOCORTICOIDES

Ce sont des 11-oxystéroïdes, dont le principal représentant est l'hydrocortisone ou cortisol.

Elle a la même action que l'aldostérone et la desoxycorticostérone sur le métabolisme de Na^+ et K^+ mais elle est 25 à 60 fois plus faible que celle de la desoxycorticostérone. Toutefois, la quantité de cortisol produite par 24 h est de 20 à 25 mg, c'est à dire 100 à 200 fois plus que l'aldostérone,

ce qui explique que cette hormone joue un rôle important dans l'équilibre hydro-minéral. Comme la desoxycorticostérone, le cortisol a une action sur le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire mais il est seul capable de corriger le retard à l'excrétion de l'eau chez l'insuffisant rénal.

Les glucocorticoïdes diminuent l'anabolisme et augmentent le catabolisme protéique. Ils favorisent la glycogénèse, la néoglycogénèse à partir des protéines et ont une action anti-insuline. Ils accroissent également la mobilisation des graisses. Ils ont enfin une action anti-inflammatoire, éosinopénique et lympholytique bien connue.

c - LES ANDROGENES ET LES OESTROGENES D'ORIGINE CORTICOSURRENALE

On a montré que les deux tiers environ des androgènes chez l'homme et pratiquement la totalité chez la femme sont d'origine surrénalienne. Outre leur rôle dans la croissance et la maturation sexuelle, ils favorisent l'anabolisme protéique.

La surrénale normale sécrète aussi des oestrogènes mais en quantité trop minime pour avoir une signification physiologique. Quant à la progestérone qui occupe une place fondamentale dans la biosynthèse hormonale au niveau de la surrénale, elle est probablement sécrétée également, mais l'importance physiologique de cette sécrétion reste difficile à préciser.

B - Rappel sur la régulation des sécrétions hormonales

Schématiquement, la zone glomérulée aussi bien que les zones fasciculée et réticulée ont des mécanismes de contrôle qui leur sont propres.

a - AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENAL (Fig. : 1)

Les zones fasciculée et réticulée sont sous le contrôle de l'A.C.T.H. sécrétée par l'antéhypophyse. L'A.C.T.H. est une chaîne de 39 acides aminés (P . M 4.500) avec une partie commune à toutes les espèces animales comportant la séquence des 24 premiers acides aminés support de l'activité biologique. La séquence des 13 premiers acides aminés de la molécule est par ailleurs identique à celle de l' α -M S H.

Le lobe antérieur est lui-même sous la dépendance de facteurs de contrôle hypothalamique, parmi lesquels le C.R.F. dont la structure est voisine des hormones neuro-hypophysaires (vasopressine).

L' α_1 - C.R.F. de structure proche de l' α -M S H et l' α_2 - C.R.F. seraient des précurseurs de la molécule d'A.C.T.H. (SCHALLY et Coll., 1960). La sécrétion d'A.C.T.H. et du C.R.F. sont sous le contrôle du taux sanguin périphérique du cortisol grâce à un mécanisme de feed-back négatif.

Le rôle des structures nerveuses sus-jacentes à l'hypothalamus et surtout de cortex cérébral dans le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire ne fait aucun doute bien qu'il soit difficile à définir avec exactitude actuellement.

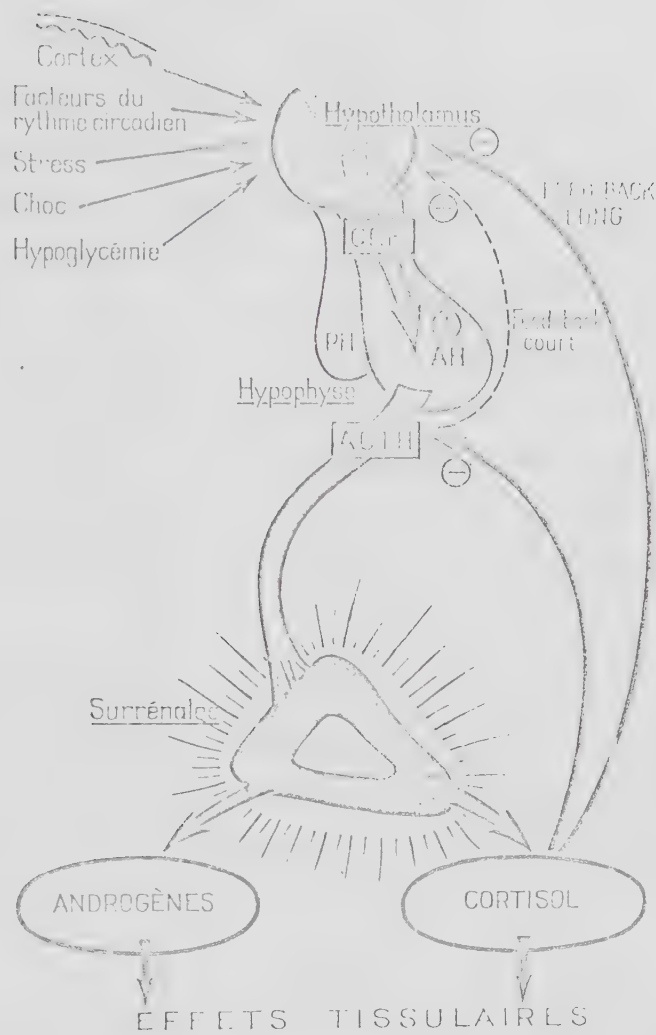


Fig:1 - AXE HYPOTHALAMO - HYPOPHYSE - SURRÉNAL

AH = Antéhypophyse

PH = Posthypophyse

CRF = Cortico-Releasing-Factor

b - CONTROLE DE LA ZONE GLOMERULEE

1° Le stimulant le plus puissant de la sécrétion d'aldostérone est le système rénine-angiotensine. Le taux d'aldostérone dépend directement du taux d'activité de la rénine plasmatique par un mécanisme de "feed-back" faisant intervenir les variations du volume extra-cellulaire, notamment la volémie. L'appareil juxta-glomérulaire (cellules juxta-glomérulaires et macula densa) joue ici un rôle analogue à celui de l'hypothalamus dans la régulation de la sécrétion du cortisol, alors que l'angiotensine II (qui résulte de l'action de la rénine sur l'angiotensinogène pour former l'angiotensine I elle-même transformée en angiotensine II par action enzymatique) se comporte comme le β -C.R.F. (Fig.2)

2° Les taux de Na^+ (indépendamment de son rôle dans le contrôle du volume extra-cellulaire par le biais du système rénine-angiotensine que l'on vient de voir) et surtout du K^+ plasmatique contrôlent également directement la production d'aldostérone : l'élévation du K^+ par exemple provoque une élévation du taux d'aldostérone.

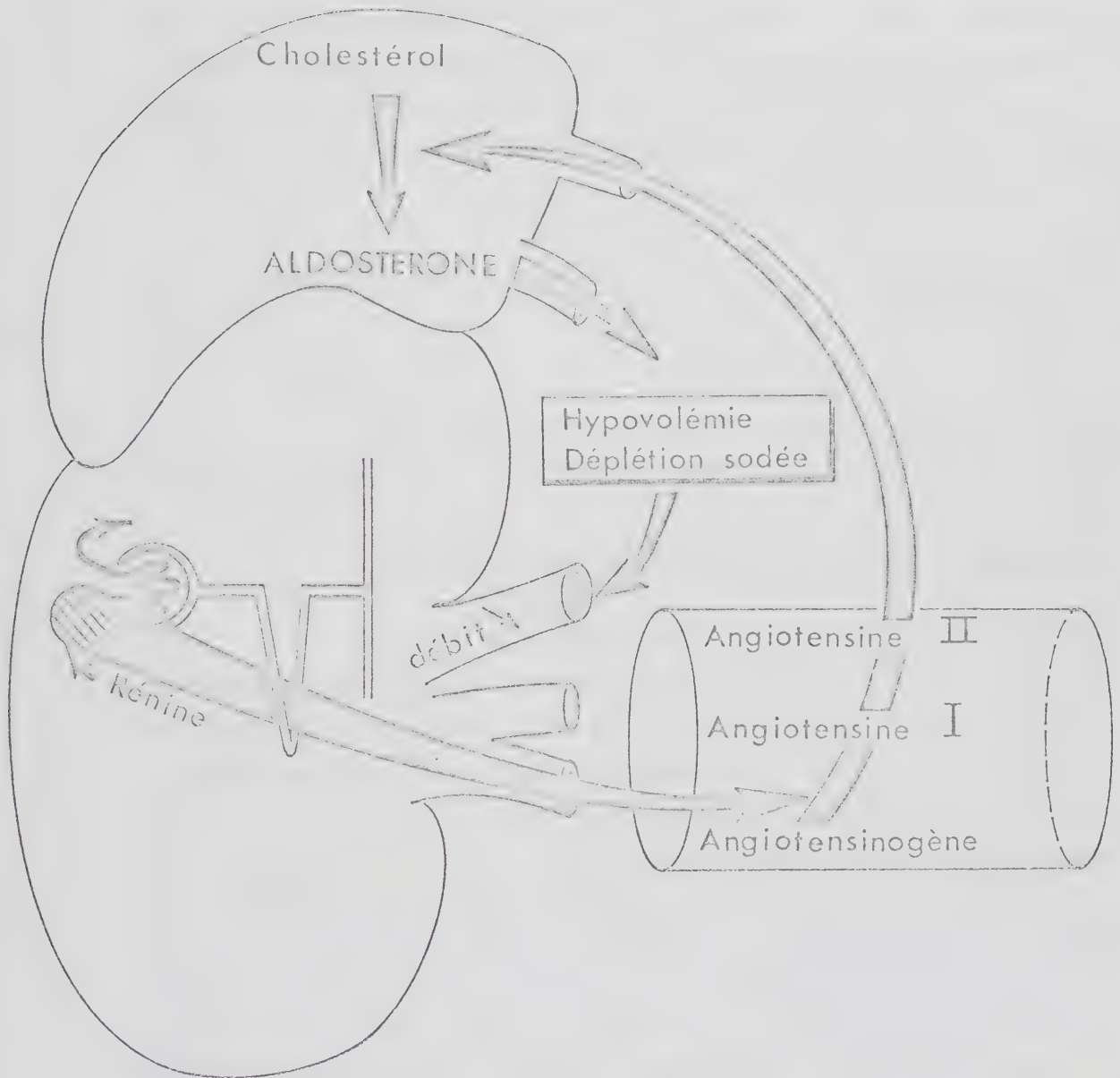
3° L'aldostérone paraît beaucoup moins dépendante du contrôle hypophysaire que le cortisol. Toutefois, l'action stimulante de l'A.C.T.H. paraît certaine, d'autant plus marquée qu'il existe un état de déplétion sodée plus important. (Thèse de A. CENAC, 1974).

c - REGULATION DE L'APPAREIL PIGMENTAIRE

La mélanine, pigment normal de la peau, résulte de la transformation de la tyrosine, elle-même sous le contrôle de divers facteurs stimulants et inhibiteurs dont les plus importants sont d'origine hypophysaire.

L'A.C.T.H. possède une activité mélanophorique.

L' β -MSH de structure identique aux 13 premiers



SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

Mise en jeu de la régulation de sécrétion

Fig. 2

acides aminés de l'A.C.T.H. et la β - M.S.H, issues toutes deux du lobe intermédiaire de l'hypophyse chez la plupart des mammifères, l' α_1 et l' α_2 C.R.F., la L.P.H. (isolé de l'hypophyse antérieure de mouton par LI; 1965) ont en commun une même séquence de 7 acides aminés, support vraisemblable de leur activité mélanostimulante. La mélanotnine isolée par LERNER et coll. (1958) dans l'épiphyse animale, aurait à l'inverse une action inhibitrice sur la mélanogénèse.

C- Physio-pathologie des symptômes de l'insuffisance cortico-surrénale chronique

Le déficit des différents groupes hormonaux participe, globalement, à la genèse des signes de l'insuffisance surrénale.

a - TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES ET L'HYPOTENSION ARTERIELLE

La carence en minéralocorticoïdes et en glucocorticoïdes provoque une fuite urinaire du Na^+ et du Cl^- accompagnée d'eau. Cette balance sodée est faiblement négative dans l'insuffisance chronique mais le déficit est continu et surtout l'addisonien n'est plus capable d'adapter ses éliminations urinaires aux apports ou aux pertes extra-rénales. Cette déplétion sodée entraîne une deshydratation extra-cellulaire par perte d'eau concomitante. Il existe également un transfert d'eau du secteur extra-cellulaire porte à la fois sur le secteur vasculaire et interstitiel. L'hyperpovolémie conditionne l'hypotension artérielle et la diminution du volume et du débit cardiaque. L'hypotension artérielle existe malgré une concentration en rénine plasmatique élevée car la réponse pressive à l'angiotensine est diminuée au prorata de l'importance de la déplétion sodée.

L'hypotension artérielle et la diminution du débit cardiaque expliquent la tendance au collapsus lors des poussées aiguës et la diminution du flux plasmatique rénal, de la filtration glomérulaire et l'insuffisance rénale fonctionnelle. Par ailleurs, il y a passage du K^+ intracellulaire vers le secteur extra-cellulaire et tendance à la rétention du K^+ qui accentuent les désordres

myocardiques. Les troubles électrolytiques secondaires à la carence hormonale entraînent des perturbations acido-basiques et expliquent la tendance à l'acidose plasmatique responsable en partie de l'amaigrissement et des troubles digestifs. (anorexie, hypochlorhydrie gastrique).

b - TROUBLES DU METABOLISME HYDRIQUE

Avec ALBEAUX-FERNET et ROMANI (1963,1965), LINQUETTE et coll. (1966), il est classique actuellement de dire que l'opsiurie est un des signes de l'insuffisance surrénale périphérique et que la surcharge hydrique ne s'accompagne d'excrétion d'eau libre.

La contraction des liquides extra-cellulaires, phénomène initial de l'insuffisance cortico-surrénale, malgré l'hypotonie concomitante peut déterminer un hypervasopressinisme réactionnel, insensible à la surcharge hydrique mais qui obéit à la restauration de la volémie. Les troubles du métabolisme hydrique se corrigent totalement sous glucocorticoïdes, contrairement aux hypervasopressinismes au cours desquels la fonction surrénale est conservée mais ne sont pas influencés par les minéralocorticoïdes. Mais la baisse de filtration glomérulaire et la fuite sodée ne sont pas suffisantes pour expliquer le retard à l'élimination de l'eau. Or, on sait que les glucocorticoïdes contrôlent directement la sécrétion ou la libération anti-diurétique ou contrebalancent son action au niveau du tubule distal (LINQUETTE et coll., 1960). Le déficit en cortisol risque donc de créer un hypervasopressinisme absolu ou relatif. Les dosages de l'hormone anti-diurétique ont donné des résultats contradictoires selon les auteurs : accrue ou non. Il a aussi été suggéré que le retard à l'élimination de l'eau pouvait être dû à l'augmentation de la rénine et de l'angiotensine circulante (BROWN et coll., 1968).

c - TROUBLES DU METABOLISME DES GLUCIDES

La carence en glucocorticoïdes entraîne une diminution de la glycogénèse et de la néoglycogénèse. Ces faits expliquent l'hypoglycémie des insuffisants surrénaux par diminution des réserves en glycogène du foie et des tissus.

Les glucocorticoïdes ayant une action anti-insuline, leur action provoque une augmentation de sensibilité à l'insuline.

La mobilisation et le stockage des graisses sont également diminués et participent pour une part dans l'amaigrissement de ces malades.

d - TROUBLES DIGESTIFS ET AMAIGRISSEMENT

Les troubles digestifs relèvent essentiellement des perturbations du métabolisme hydro-électrolytique, en raison de l'hypochlorhydrie gastrique et des perturbations de l'absorption intestinale.

L'amaigrissement est conditionné pour une part par la carence en hormones minéralocorticoïdes et pour l'autre part par la carence glucocorticoïdes. La carence en androgènes peut aussi contribuer en raison de leur rôle dans l'anabolisme protéique.

e - ASTHENIE

Elle est à la fois physique, surtout musculaire, génitale, et psychique. On sait que la contraction musculaire relève de plusieurs facteurs parmi lesquels les plus importants sont les mécanismes de phosphorylation et les mouvements ioniques, notamment du K^+ entre milieu intra et extra cellulaire ("gradient potassique").

Les hormones corticosurrénales interviennent

à la fois sur l'un et l'autre de ces facteurs et leur carence retentit bien évidemment sur la contraction musculaire.

Le déficit en glucose intervient aussi pour une part et peut-être la carence en androgènes accentue-t-elle l'asthénie musculaire par diminution de l'anabolisme protéique, leur rôle est évident en tout cas dans l'asthénie sexuelle, cependant inconstante.

Au total, tous les troubles observés en clinique paraissent parfaitement explicables par les divers déficits hormonaux de l'insuffisance surrénale.

D - Classification physio-pathologique des insuffisances surrénales chroniques

L'insuffisance cortico-surrénale (I.C.S.) peut être d'origine hypothalamo-hypophysaire ou périphérique. Nous ne parlons que de l'I.C.S. primaire ou périphérique qui fait l'objet de cette étude. Celle-ci peut-être partielle ou globale.

a - L'I.C.S. PARTIELLE

Se définit par la perte d'une seule des grandes fonctions hormonales de la corticosurrénale ; on conçoit qu'elle soit souvent mais non exclusivement d'origine enzymatique.

On distingue :

1° L'insuffisance minéralo-corticoïde pure

Le déficit en aldostérone explique ici l'hyponatrémie avec hypernatrurie et hyperkaliémie pouvant entraîner des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Chez le nouveau-né, il s'agit d'un syndrome de perte de sel sans pigmentation ni ambiguïté sexuelle avec des accès de déshydratation et collapsus. Ce syndrome est dû à un déficit enzymatique : déficit en 18 -hydroxylase et en 18 -deshydrogénase.

Ces déficits peuvent être incomplets ou passagers, expliquant l'amélioration spontanée vers l'âge de 6 mois à 1 an.

On a signalé également leur évolution possible plus tardive vers la maladie d'ADDISON.

2° L'insuffisance gluco-corticoïde pure

Décrite pour la première fois par SHEPPARD et coll. (1959) chez l'enfant, la certitude de cette anomalie fut rapportée par SCHAISON et coll. (1969) à propos de 4 observations chez l'adulte. Le tableau clinique est celui d'insuffisance surrénalienne complète. Seul le dosage systématique de l'aldostérone dans le sang ou les urines ou la mesure de son taux de sécrétion peut justifier l'existence de telles formes.

3° L'insuffisance androgénique pure

Difficile à mettre en évidence du fait de l'interférence étroite entre la sécrétion des hormones sexuelles par les surrénales et les gonades.

4° Les insuffisances cortico-surrénales dissociées

Elles sont essentiellement liées à un déficit enzymatique. Citons surtout le déficit en 21-hydroxylase.

b - L'I.C.S. GLOBALE

Elle réalise "la maladie bronzée" d'ADDISON.

La pigmentation est le symptôme le plus évident de ces formes périphériques. Son mécanisme a fait l'objet de nombreuses discussions jusqu'aux travaux de ABE et coll. (1967) qui ont montré, par dosage radio-immunologique, qu'il y avait une bonne corrélation entre le taux de V^{P} -M.S.H. immunoréactive et le degré de pigmentation cutanée chez l'Addisonien. Ce fait n'est pas étonnant lorsqu'on veut bien se rappeler que M.S.H. et A.C.T.H. ont une analogie structurale et obéissant au même mode de régulation ; ceci explique l'absence de mélanodermie chez l'insuffisant surrénal d'origine haute.

IV - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

=====

La physiologie des cortico-surrénales permet donc comme on l'a vu plus haut de rendre compte de tous les signes cliniques et biologiques de la maladie d'ADDISON.

A - SIGNES CLINIQUES

Le début est en général insidieux et s'étale sur plusieurs mois marqué par une asthénie progressive. Ce premier signe n'attire l'attention que lorsqu'apparaîtra une pigmentation caractéristique de la peau. Nous verrons plus tard que dans l'une de nos observations la malade est restée 10 ans fatiguée jusqu'au jour où le diagnostic fut posé devant une insuffisance surrénale aiguë.

Le tableau clinique au complet associe :

a - Une asthénie : signe constant de la maladie avec sa triple composante :

- . asthénie physique très rapide à l'effort, allant en s'aggravant tout au long de la journée. Elle est particulièrement intense lors des poussées confinant la malade au lit.
- . asthénie psychique avec paresse intellectuelle, instabilité caractérielle, tendance à la tristesse et à la mélancolie. Elle s'accompagne d'ondes lentes à l'E.E.G.
- . asthénie sexuelle plus ou moins prononcée, se traduisant chez l'homme par une impuissance alors que la libido est théoriquement conservée.

b - La mélanodermie

Signe majeur qui, a lui seul, évoque l'atteinte surrénale périphérique. C'est un signe constant qui réalise un fond uniforme de brunissement comparable au hâle solaire.

Elle évolue par poussée lors des accidents infectieux et régresse, en principe, sous l'influence du traitement hormonal.

Sa topographie est très caractéristique : elle débute et prédomine aux zones découvertes, aux zones de frottement et aux zones normalement pigmentées (les cicatrices, mame-lons, plis de la paume des mains, organes génitaux, région anale et interfessière). Cette mélanodermie régresse avec le traitement et s'accroît lors des rechutes démontrant ainsi que son origine est une hypersécrétion réactionnelle antéhypophysaire (A.C.T.H. et M.S.H.).

Toutefois, dans un cas de nos observations, la mélanodermie est demeurée inchangée 12 ans après le début du traitement hormonal.(Observation n° 5).

c - L'hypotension

Constante, mais c'est un signe infidèle qui dépend des chiffres antérieurs difficiles à connaître le plus souvent. Cette hypotension s'aggrave lors des poussées tombant à 6 ou 7 et s'aggrave en orthostatisme entraînant des vertiges et de la lithymie (BRICAIRE).

De faible intérêt diagnostique, la T.A. est par contre un excellent signe de surveillance du traitement permettant de détecter tout risque de surdosage.

Elle s'accompagne d'un pouls dépressible et souvent

instable, de bruits cardiaques sourds, d'un petit coeur allongé "en goutte" à la radioscopie et d'une diminution de la masse sanguine avec taux sanguin élevé de rénine angiotensine (BROWN et coll., 1968).

d - Les troubles digestifs

Les plus fréquents sont l'anorexie la constipation, les digestions lentes. Toutefois, la survenue de nausées de vomissements, de douleurs abdominales sont des signes d'alarme faisant craindre une poussée évolutive.

e - Autres signes

L'amaigrissement va de pair avec l'anorexie et la reprise de poids est un bon élément de surveillance en cours de traitement.

Les troubles génitaux (impuissance) sont en partie liés à l'asthénie physique. Ils peuvent s'aggraver entraînant des aménorrhées ou des dysménorrhées et des avortements.

L'atteinte de l'état général associe : frilosité, hypothermie, arthralgies, douleurs musculaires avec amyotrophie et surtout une mauvaise tolérance au jeûne avec hypoglycémie.

Les modifications sensorielles de l'addisonnien sont de connaissance assez récente (HENKIN et SOLOMON, 1962). Il s'agit de l'abaissement du seuil de perception pour les substances sapides : sucrées ou salées, mesurées par KOSOWICZ et PRUSZEWICZ et une augmentation jusqu'à 100.000fois des perceptions olfactives (HENKIN et BARTTER, 1966) et une meilleure détection des sons de toute fréquence en particulier ceux entre 1.000 et 2.000 C/S (HENKIN et coll. 1967).

Chacun de ces signes doit évoquer le diagnostic de l'insuffisance surrénale chronique mais aucun d'entre eux n'est pathognomonique. Seul un complément biologique permet d'affirmer le diagnostic.

B - SIGNES BIOLOGIQUES

Le test de ROBINSON constitue l'étape initiale ; c'est un examen sans frais ni danger.

De plus, cet examen de valeur apporte un argument solide pour le diagnostic en montrant le retard à l'élimination de l'eau. Les dosages hormonaux urinaires ou sanguins statiques n'ont par contre qu'une faible valeur d'orientation et aucune valeur décisive. Seule l'exploration dynamique apporte la certitude de l'I.S.C.

a - Les dosages hormonaux statiques

Ces dosages urinaires ou plasmatiques doivent être exécutés dans des conditions techniques parfaites et, si possible, en l'absence de toute médication afin d'éviter une interférence sur l'axe hypothalamo-surrénalien ou même sur les techniques de dosage.

Dans les urines :

- Les 17-OH corticostéroïdes dosés par la méthode de PORTER et SILBER sont bas, au-dessous de 2,5 mg/24 h - c'est l'anomalie fondamentale et spécifique.

- Les 17-cétostéroïdes totaux sont aussi diminués (aux environs de 4 à 7 mg/24 h chez l'homme, et 1 à 3 mg/24 h chez la femme) avec surtout un effondrement de la déhydroépiandrostérone (D.H.A.) et des 17 céto-11-oxygénés qui sont spécifiques à la surrénale.

- L'aldostérone libre et conjuguée est également abaissée dans cette insuffisance surrénale primaire globale, ainsi que la T.H.A. ou Tétra-Hydro-Aldostérone dont le dosage est plus significatif : Aldostérone $\leq$ 5 mg/24 h - Tétrahydroaldostérone $\leq$ 20 mg/24h.

Dans le sang :

La dosage du cortisol plasmatique est maintenant réalisable en routine. A 8 heures du matin, la cortisolémie est généralement abaissée au-dessous de 10 µg/100 ml chez l'Addisonnien.

Quant au dosage de l'A.C.T.H. plasmatique, son intérêt théorique est considérable, car il permet de confirmer le défreinage corticotrope secondaire à la carence en cortisol. Mais son dosage radio-immunologique n'est encore à la portée que des laboratoires spécialisés.

A titre d'exemple : taux normal à jeun : 0,6 mU/100 ml

Addison non traité : 12 à 18 mU/100 ml

Addison traité : 1,3 mU/100 ml

b - Les épreuves dynamiques

En l'occurrence, ce sont des épreuves de stimulation qui nécessitent une hospitalisation et une surveillance constante.

Le classique test de THORN à l'A.C.T.H. a été amélioré par le test au synacthène - retard (1-24 corticotrophine retard) qui est d'une tolérance parfaite sans le moindre risque de choc.

On injecte en I.M. 0,5 mg (ou 1 mg pour certains) de synacthène-retard à 8 heures du matin à jeun, on dose les stéroïdes urinaires le jour qui précède et pendant les deux jours suivants. On apporte ainsi la preuve que dans l'ADDISON,, le cortex surrénal est incapable de toute réponse à une stimulation même prolongée.

Un progrès dans ces épreuves a été apporté par le test "CORTISOL-SYNACTHENE" qui consiste en l'injection en I.M. de 0,25 mg de synacthène ordinaire et à faire le dosage du cortisol plasmatique 1/2 heure ou 1 heure après l'injection ; la cortisolémie rest basse. Ce dernier test a l'avantage d'une courte interruption du traitement cortisonique institué (12 h avant l'épreuve seulement).

V - ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS

A - Généralités

Nous avons étudié les cas des 18 addisonniens traités depuis plus de dix ans.

Nos observations groupent :

- 12 hommes
- 6 femmes

On a calculé, au début, l'âge de ces malades lors de la découverte de leur maladie et on apporte la preuve que c'est une maladie de l'adulte. Rares sont les maladies d'ADDISON rapportées chez l'enfant et nous n'en comptons aucune. Quant à la prédominance pour le sexe masculin, classique pour certains auteurs, elle est controversée par d'autres. DECOURT J. (1964) signale une égale fréquence pour l'homme et la femme, alors que pour les auteurs anglo-saxons (BIGAZZI, 1968) cette maladie prédomine chez le sexe féminin en raison sans doute de la fréquence de la rétraction corticale dans ces pays.

:	:	:	:
: 30-40 ans (1)	: 40-50 ans (1)	: 50-60 ans (1)	:
:	:	:	:
:	:	:	:
: 9	: 4	: 5	:
: dont { 4 F	: dont { 1 F	: dont { 1 F	:
: { 5 H	: { 3 H	: { 4 H	:
:	:	:	:
:	:	:	:
: (1) : Age lors de la découverte de la maladie.	:	:	:
:	:	:	:

Les signes cliniques qui ont amené les malades à consulter sont les mêmes que nous avons rappelés plus haut. Leur fréquence est la suivante :

- Mélanodermie	: 18 fois/18
- Asthénie physique et psychique	: 17 "
- T.A. basse (Max $\leq$ 10)	: 12 "
- Troubles digestifs (anorexie, vomissements, douleurs abdominales)	: 12 "
- Amaigrissement	: 10 "
- Troubles caractériels et psychiques	: 5 " dont 1 cas d'euphorie et 1 cas de délire aigu
- Malaises hypoglycémiques	: 1 "
- Impuissance	: 3 fois/12
- Aménorrhée	: 1 fois/6

Autres signes associés au début :

- H.T.A.	: 1 (traitement : Aldomet)
- Diabète insulino-prive	: 1
- Diabète non insulino-prive	: 1
- Ethylisme	: 2
- Goutte	: 1 (crise de goutte après 2 jours de traitement par cortisone)

On remarque ainsi la relative constance de la mélanodermie et de l'asthénie qui ont été décrits comme signes cardinaux de la maladie d'ADDISON. Il faut citer cependant le cas d'une malade qui, à l'âge de 36 ans (observation n° 4), a présenté un état de fatigabilité avec une pigmentation cutanée à la suite d'un séjour au bord de la mer, mais sans amaigrissement (elle pesait toujours 57 Kg) et sans hypotension artérielle. Cet état a entraîné sur un mode stationnaire pendant environ 10 ans sans traitement jusqu'au jour où le diagnostic fut posé devant une insuffisance surrénale aiguë à la suite d'un abcès de la fesse gauche.

Il est à noter, par ailleurs, qu'un de nos malades présentait non pas une hypotension artérielle mais une hypertension traitée par ALDOMET lors de la découverte de sa maladie.

Si les manifestations hypoglycémiques sont classiques dans l'insuffisance surrénale chronique, elles ne sont évidentes que dans une seule de nos observations. Bien au contraire, la découverte de l'insuffisance surrénale a été contemporaine dans deux cas de diabète sucré : l'un traité par l'insuline, l'autre par les antidiabétiques oraux.

L'association DIABETE + ADDISON n'est pas exceptionnelle ; quand elle ne relève pas de l'hémochromatose, elle soulève de multiples hypothèses quant à l'étiologie auto-immune de l'insuffisance surrénalienne.

Nombreux sont les auteurs qui ont signalé cette association. Les dernières publications à ce sujet sont celles de YOO J. et coll., (1974) et NERUP (1974).

B - Exposé des observations

Après avoir analysé la symptomatologie clinique de nos dossiers, il nous paraît utile de détailler quelques observations présentant un intérêt clinique particulier :

PREMIERE OBSERVATION (rapportée par HAZARD J. et coll., 1971)

M. N..., 55 ans, a été hospitalisé le 5 septembre 1964, dans le service du Professeur Charles DUBOST à la suite de l'apparition d'une ulcération de 3/4 cm de diamètre au tiers inférieur de la jambe gauche. Ce malade souffrait d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs depuis 2 ans avec refroidissement de la jambe et abolition des oscillations au membre inférieur gauche. L'importance des douleurs de décubitus et des troubles trophiques font prescrire 300 mg d'héparine par 24 heures.

Le 13 septembre, 9ème jour du traitement, la température s'élève brusquement à 39°5. Une heure plus tard apparaît une douleur thoracique vive à type d'écrasement prédominant à la base droite avec des vomissements bilieux. La T.A. se maintient toujours à 13/7.

Le lendemain, la douleur persiste et augmente d'intensité malgré les sédatifs et la T.A. s'élève brusquement à 26/10. L'examen par ailleurs est normal, la radio du thorax et l'E.C.G. sont normaux. Le diagnostic d'embolie pulmonaire est le plus probable. On ajoute à la perfusion de un litre de glucose isotonique 0,10 g de chlorydrate de papavérine et 25 mg de prednisone per os. Une nouvelle douleur de la base droite survient dans la soirée ; la température est à 37°5 et la T.A. 16/9.

Le 15 septembre, l'état général est profondément altéré, la face est excavée, couverte de sueurs. La température s'élève à 39°, le cœur est rapide, la pression artérielle est tombée à 8,5/7 ; la palpitation abdominale détermine une douleur vive au dessus et en avant de la crête iliaque gauche. La radio du thorax montre une nette ascension de la coupole diaphragmatique gauche.

A l'E.C.G., apparition d'une onde Q isolée en D3.

G.R.	4.000.000
G.B.	15.300 dont 74 % de polynucléaires et 2 % d'éosinophiles
V.S.	83 - 108

Le diagnostic d'embolie pulmonaire demeure le plus probable, aussi le traitement à l'héparine est poursuivi associé à 20 mg de phényléphrine ajoutés à la perfusion de un litre de soluté glucosé isotonique dans le but de corriger la baisse tensionnelle.

Un élément nouveau : l'apparition d'une anémie à 3.780.000 G.R. avec leucocytoses à 11.200 dont 65 P.N. fait craindre une hémorragie profonde et interrompre le traitement anticoagulant.

Le lendemain, l'anémie s'aggrave à 2.580.000 G.R. avec leucocytose à 10.200 dont 57 P.N. L'importance de l'anémie, l'hypotension artérielle et les signes abdominaux font craindre une hémorragie rétropéritonéale que l'on traite par une transfusion quotidienne de 400 ml de sang associée à la perfusion de 0,5 litre de glucosé isotonique.

L'aggravation de l'ischémie de membre inférieur gauche oblige à pratiquer, le 21 septembre, une amputation du tiers inférieur de cuisse sous anesthésie générale. Tous les jours suivant l'intervention on perfuse 1,500 litre de glucosé hypertonique et 75 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone. La T.A. demeure supérieure à 10. L'état général s'améliore.

Les jours suivants, M. N..., souffre d'une asthénie qui croît de jour en jour, se plaint d'anorexie, de nausées et vomit. On constate qu'il a perdu 30 Kg depuis le début de l'hospitalisation, amaigrissement qui ne suffit pas à expliquer l'amputation. La T.A. maximale est à 7 ou 8. L'apparition progressive d'une pigmentation cutanée et des plaques ardoisées sur la muqueuse buccale

permet alors de poser le diagnostic d'insuffisance surrénale qui fut confirmée par les dosages biologiques :

Na : 125 mEq/l
K : 5 mEq/l
17-cétostéroïdes : 3 mEq/24 H
17-OH-corticostéroïdes : 2 mEq/24 H

Le traitement quotidien comprend 75 puis 50 mg de cortisone et 5 mg d'acétate de désoxycorticostérone. L'amélioration spectaculaire fait réduire les doses à 20 mg de cortisone par jour.

Le 9 mars 1965, (6mois après) il reste amaigri (68 Kg pour 1,93m) mais l'asthénie a diminuée et la pigmentation persiste sous forme de quelques tâches sépia sur le dos des mains et sur la muqueuse jugale ; T.A. : 12,5/8.

En juin 1966, il pèse 80 Kg - T.A. : 16/9 sous 15 mg d'hydrocortisone. Un test de THORN effectué alors est négatif.

En octobre 1968 : cortisolémie = $10\mu\text{g}/100\text{ml}$ s'élève à $18\mu\text{g}/100\text{ml}$ après synacthène on peut donc penser qu'il persiste du parenchyme surrénal fonctionnel. L'état demeure stationnaire avec prise de poids atteignant 87 Kg - T.A. : 14/9 - Il est équilibré par 15 mg d'hydrocortisone par voie buccale. Plusieurs contrôles biologiques confirment la persistance de l'insuffisance surrénale et l'absence de récupération un moment espérée.

En octobre 1970 : cortisolémie = $6\mu\text{g}/100\text{ml}$ avant et après synacthène.

Ce malade fut revu à maintes reprises en consultation externe ; en octobre 1973, un autre test de cortisol-synacthène montre une cortisolémie à 14 qui ne monte pas sous synacthène.

En septembre 1975 (soit 11 ans après) il mène une vie absolument normale sous 15 mg d'hydrocortisone sans traitement minéralocorticoïde.

Commentaire :

Cette observation est très intéressante car elle rapporte le cas d'une insuffisance surrénale aiguë puis chronique sous héparine. On peut supposer que la destruction des surrénales n'a pas été totale d'emblée.

Une autre particularité aussi est la symptomatologie de l'insuffisance surrénale aiguë qui rendait le diagnostic difficile au début : début dramatique par des douleurs très violentes mais le collapsus a été précédé d'une ascension transitoire de la T.A. à 26/10 avec une poussée thermique importante à 39°4

Par ailleurs, l'anémie s'est installée le 4ème jour de l'évolution et ce retard peut-être expliqué par l'hémoconcentration due à l'insuffisance surrénale. Enfin si les surrénales ont une destruction partielle mais certaine, ce malade mène une vie tout à fait normale sous la simple hormonothérapie glucocorticoïde substitutive et n'a présenté aucune décompensation aiguë de sa maladie depuis 11 ans d'évolution. Il semble donc acquis comme le démontrent les travaux de SCHAISON et coll. (1969) que notre malade présentait une insuffisance glucocorticoïde sans atteinte du secteur minéralocorticoïde. Seul le dosage de T.H.A urinaire pourrait en apporter la preuve.

DEUXIEME OBSERVATION

M. COL..., né le 27 février 1901 - Découverte de la maladie d'ADDISON en 1951, par les signes classiques. Le traitement hormonal habituel (cortisone + acétate de désoxycortico-stérone puis hydrocortisone + 9 α -fluorohydrocortisone) lui a permis une vie relativement normale jusqu'au jour où pour une insuffisance coronaire assez sévère (octobre 1972) le malade reçoit un traitement anticoagulant (SINTROM).

A partir de ce moment, ce malade va connaître tous les déboires possibles : le 24 septembre 1973, il est hospitalisé en urgence pour une hémorragie digestive importante avec G.R. = 2.330.000 et hémoglobine = 7 g.

Après transfusion de 8 culots sanguins et réanimation, l'anémie réapparaît à nouveau, quinze jours plus tard, avec G.R. = 3.850.000 et hémoglobine = 11,3 g. On s'acharne alors à chercher la cause de ce saignement. Le lavement baryté pratiqué le lendemain montre un épithélioma ulcéro-bourgeonnant du colon ascendant non perceptible cliniquement. La température intermittente oscillait entre 37°5 et 40°, probablement due à l'épithélioma digestif.

Le 23 octobre 1973, une hémicolectomie droite est pratiquée après avoir triplé la dose d'hydrocortisone et le chirurgien découvre une tumeur bourgeonnante ulcérée en son centre, sans adénopathies perceptibles ni métastases hépatiques mais les mésos étaient très infiltrés. Les suites opératoires furent sans problème.

Le 26 février 1974, le malade est à nouveau hospitalisé dans un tableau d'O.A.P. à la suite d'une grippe alors qu'il recevait 30 mg d'hydrocortisone, 1 cp de 9 α -fluorohydrocortisone (9 α -FF) et du périctrate à raison de 2 cp par jour. La T.A. était à 14/8 - l'E.C.G. normal - On arrête la dose de 9 α -FF dix jours plus tard ; mais, on a été obligé de la reprendre à cause d'une hyponatrémie à 128 mEq/l avec un apport de 6 g NaCl par jour.

Un autre épisode d'O.A.P. fut traité fin juillet 1974, alors qu'il était en vacances, suivi de plusieurs crises d'angor.

Le 2 novembre 1974, le malade fut réhospitalisé dans le service pour plusieurs problèmes :

1° - Insuffisance surrénale avec déficit majeur en minéralocorticoïdes (la natrémie était de 120 mEq/l et le fuite sodique urinaire majeure) on décide d'augmenter la 9~~X~~ à 1 comprimé 1/2 par jour.

2° - Diabète d'apparition récente sous traitement cortisonique; sa glycémie à jeun était de 2,9 g/l et son cycle glycémique oscillait entre 2 g/l et 3,15 g/l.

3° - Un syndrome infectieux urinaire et pulmonaire traité par antibiothérapie.

4° - Crises d'angor toujours calmées par la trinitrine.

5° - Eczéma avec prurit intense persistant après traitement par SYNALAR + NEOMYCINE.

Le malade sort quinze jours plus tard avec le traitement suivant :

HYDROCORTISONE	20 mg/j
9 - X F.F.	1 cp/j
INTENSAIN	4 cp/j
SINTRON	1 cp/j
GLUCOPHAGE RETARD	2 cp/j

Le 8 janvier 1975, nouvelle hospitalisation dans le service pour de nouvelles crises d'angine de poitrine avec des signes ischémiques à l'E.C.G., le prurit persistant, et surtout un troisième épisode d'O.A.P. pour lequel il a reçu de l'oubaine et une saignée de 200 cc. Son diabète est bien équilibré sous glucophage-retard.

On démarre chez lui un nouveau médicament antiangoreux : le PEXID à raison de 1/2 comprimé matin et soir qui a calmé ses douleurs angineuses, par ailleurs, on maintient toujours le SINTRON et l'hormonothérapie.

On profite de ce séjour pour pratiquer une radiographie de la selle turcique, 24 ans après le début de la maladie, et on a la surprise de trouver une grosse selle turcique ballonnée avec amincissement des parois.

Le taux de l'A.C.T.H. plasmatique est très élevé : 137 picogramme/100ml, soit 3 fois plus que la normale.

Entre février, et Mai 1975, le malade oscille entre l'hyponatrémie et l'O.A.P. dès que la natrémie atteint ses valeurs normales, de telle sorte que l'on a eu beaucoup de mal à ajuster l'hormonothérapie. Finalement, le 24 mai 1975, le décès survient dans un tableau d'O.A.P. avec collapsus. L'autopsie montre une selle turcique agrandie dans tous ses diamètres et l'hypophyse réduite à un mince revêtement de la paroi osseuse de telle sorte qu'on avait l'impression, à l'oeil nu, que la loge hypophysaire était vide... S'agit-il d'un adénome hypophysaire à A.C.T.H. ? Peut-on évoquer le diagnostic de "selle turcique vide" ?

Cette mince lame de tissu hypophysaire plaquée contre la paroi osseuse a été envoyée au laboratoire d'anatomopathologie. L'examen est en cours.

Commentaire :

C'est une observation insolite d'une maladie d'ADDISON qui, après 24 ans d'évolution satisfaisante, est devenue impossible à équilibrer. Un diabète patent est apparu sous traitement cortisonique, et peut-être qu'au long cours la maladie plus ou moins bien équilibrée a fini par constituer un adénome hypophysaire à A.C.T.H.

TROISIEME OBSERVATION

Mme SOU..., 29 ans, est hospitalisée en décembre 1965 pour une asthénie extrême associée à une pigmentation marquée et une hypotension sévère. L'histoire de la maladie remonte au début de l'année. Cette jeune femme n'a pas maigri, ne se plaint d'aucune douleur mais d'asthénie au moindre effort et de vertiges à la station debout. La T.A. était à 7/4 couchée et imprenable debout. Cette malade était réglée régulièrement mais présentait un syndrome prémenstruel avec prise de 2 à 3 Kg qui motivait depuis un an la prise, 8 à 10 jours par mois, de 1 à 2 cc de fluro-sémide.

Le diagnostic de la maladie d'ADDISON fut aussitôt évoqué. Il sera très vite confirmé par le laboratoire :

- 17-CS à 1 mg/24 h et 17-OH à 0,5 mg/24 h
- une opsiurie au test de ROBINSON
- une hyponatrémie à 125 mEq/l
- et surtout un taux de cortisolémie = 4,5 µg/ml ne s'élevant pas après synacthène.

Un traitement substitutif est dès lors institué, comprenant 20 mg d'hydrocortisone/jour, 25 mg de DOCA-microcristaux I.M. toutes les 3 semaines.

L'amélioration clinique est spectaculaire. La malade est revue régulièrement et l'évolution se déroule sans problème. En mai 1968, elle se plaint d'une aménorrhée de 2 mois et de vomissements fréquents ; la grossesse est immédiatement confirmée par une réaction biologique positive.

Le déroulement va en être sans histoire. Les vomissements disparaissent en quelques semaines, la prise de poids sera très modeste et malgré les conseils de son endocrinologue la malade décide d'aller accoucher en clinique. L'accouchement a lieu le 26 décembre 1968 et semble s'effectuer tout à fait normalement donnant naissance à un garçon normal de 3,200Kg.

Mais deux heures après l'accouchement, apparaît un collapsus brutal. Un traitement d'insuffisance surrénale aiguë est mis en route et semble remonter la T.A. mais le lendemain réapparaît un autre collapsus. Cette fois, l'examen gynécologique révèle une inertie utérine avec hémorragie non extériorisée. La compensation de l'hémorragie redresse immédiatement la situation et les suites vont redevenir simples.

Quelques jours après l'accouchement, la malade reprend son traitement habituel sans aucun incident depuis lors.

Commentaire :

On peut retenir comme traits saillants de cette observation, d'une part, le caractère progressif de la constitution de l'I.S.C. malgré la prise de diurétiques, la survenue d'une grossesse sous traitement substitutif, l'excellente tolérance d'un épisode de vomissements au 2ème mois et surtout, une hémorragie importante du post-partum. Il faut noter aussi le caractère rigoureusement normal de l'enfant. Cette maladie évolue depuis 10 ans sans poser de problèmes majeurs.

QUATRIEME OBSERVATION

Mme S... Odette, née en 1915. Découverte de sa maladie en 1950 par une insuffisance surrénale aigüe à la suite d'un abcès de la fesse gauche. L'interrogatoire montre que cette malade présentait une asthénie importante depuis dix ans environ, avec pigmentation persistante, après un séjour au bord de la mer. Il n'y avait pas d'amaigrissement, ni d'hypotension :

poids : 57 Kg T.A. : 12/8

Un traitement à base de cortisone buccale (25mg/j) et d'implants de Syncortyl a été institué ; puis hydrocortisone (30 mg/j) et 9~~X~~F.F. 1 cp à 50 µg/j.

Entre 1950 et 1971, la malade a présenté trois épisodes comateux à la suite de stress infectieux (grippe) sans modification du traitement.

En mai 1971, on notait un bon état général, mais le poids était de 82 Kg (+ 25 Kg) et la T.A. prise à des intervalles réguliers était de 23/12 - 20/11 - 18/9.

Un bilan biologique a montré :

cholestérol total : 3,60 g/l

uricémie : 0,058 g/l

puis 0,073 g/l.

Par ailleurs, il existait une hypertrophie ventriculaire gauche à l'E.C.G. imputée à l'H.T.A.

Ceci a amené à réduire la dose de 9~~X~~F.F. à 1/2 cp par jour, ainsi que l'hydrocortisone à 20 mg/j et à ajouter de l'ALDOMET (1 cp/j) à son traitement. L'amélioration clinique a été rapide.

Commentaire :

Cette maladie d'ADDISON évolue actuellement depuis 15 ans, mais elle a été émaillée par 3 poussées d'insuffisance surrénale aiguë.

Une obésité et une H.T.A. majeure sont apparues sous traitement. Elles ont amené à réduire les doses d'hormones.

Une hypercholestérolémie et une hyperglycémie sont survenues en même temps que la surcharge pondérale et l'H.T.A.

CINQUIEME OBSERVATION

M. M... Vincent, 49 ans. Découverte de sa maladie d'Addison par une pigmentation de la face, des parties découvertes et surtout des organes génitaux externes avec fatigabilité anormale et des malaises hypoglycémiques avec glycémie à jeun : 0,4 g/l. La T.A. était à 10,5/8. Le poids était de 60 Kg.

L'étiologie de cette maladie d'Addison demeurait inconnue. La radiographie du thorax était strictement normale. Pas de calcifications surrénaliennes à la radiographie de l'abdomen sans préparation. Pas de contexte tuberculeux. Par ailleurs, ce malade était connu porteur d'un ulcère duodénal traité médicalement.

Un traitement fut immédiatement institué à base de :

- Hydrocortisone: 40 mg/j
- DOCA : 5 mg I.M. deux fois par semaine.

L'amélioration fut nette.

On a tenté par la suite de diminuer les doses d'hydrocortisone car le malade présentait des douleurs ulcéreuses malgré l'adjonction d'un traitement anti-ulcéreux, jusqu'à la suppression totale de l'hydrocortisone 3 ans plus tard.

En avril 1968, le malade fut hospitalisé en urgence dans un tableau de coma avec sueurs. Nous n'avons pas eu les résultats de la glycémie, mais une réanimation de cette insuffisance surrénale aiguë a permis la sortie du malade de l'hôpital quelques jours plus tard avec le traitement d'entretien suivant :

Hydrocortisone : 30 mg/j
Syncortil : 40 mg/semaine.

L'amélioration de l'état général du malade fut indiscutable. En mars 1970, le malade a présenté une crise de type colitique subaiguë ayant duré 15 jours avec 8 à 10 selles diarrhéiques par jour. Cet épisode s'est soldé par une insuffisance surrénale aiguë qui a imposé l'hospitalisation du malade et la réanimation d'urgence.

Entre 1970 et 1975, le malade mène une vie sensiblement normale avec, outre les pansements gastro-duodénaux, le traitement suivant :

- hydrocortisone : 30 mg/j
- 9WF.F. : 1 cp/j

Le 21 mai 1975 : Réhospitalisation à la suite d'hémorragies digestives attribuées à l'ulcère duodénal. L'examen clinique montre :

- poids : 55 Kg (amaigrissement de 5 Kg)
- T.A. : 15/11
- persistance de la mélanodermie avec la même intensité qu'au début.

Un ionogramme sanguin montre une natrémie à 136 mEq/l. La courbe d'H.G.P. révèle un pic précoce à 1,30 g/l à 0 h 30, avec hypoglycémie secondaire : 0,40 g/l.

Les radiographies et tomographies du crâne montrent une selle turcique de volume normal.

Commentaire :

C'est le seul malade faisant partie de notre étude dont la mélanodermie persiste après 12 ans d'évolution.

L'ulcère duodénal a été relativement bien supporté pendant toute cette période malgré l'administration d'hydrocortisone.

VI - ETIOLOGIE DE LA MALADIE D'ADDISON ET COMPARAISON AVEC NOS CAS

Nombreuses sont les étiologies de l'I.S. primaire, mais pendant longtemps, et surtout en FRANCE, l'origine tuberculeuse a dominé très largement. Cependant, l'introduction d'une chimiothérapie efficace permettant un traitement des manifestations précoces de la tuberculose et l'extension à la corticosurrénale des études immunologiques ont atténué la prépondérance de l'étiologie tuberculeuse et ont donné à la rétraction corticale une expression biologique en facilitant son diagnostic.

Aux U.S.A., la rétraction corticale semble être plus fréquente que l'atteinte surrénale d'origine tuberculeuse.

Les différentes statistiques donnent des pourcentages très variables selon les auteurs s'échelonnant entre 10 et 95 % pour la tuberculose.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Tuberculose	rétraction corticale
ADDISON	1855	11	6 cas	1 cas
GUTTMAN	1930	586	68 %	16 %
DUFFIN	1943	17	--	41 %
THORN	1951	-	50 %	50 %
de GENNES	1952	150	95 %	0,66 %
BRICAIRE	1962	130	78,4 %	--
BATZENSCHLAGER	1965	69	22,2 %	3 %
GOUDIE	1966	63	42,8 %	55,5 %
NERUP	1966	70	10 %	68 %
IRVINE	1967	51	31,3 %	68,7 %
BIGAZZI	1968	50	10 %	90 %
MORNEX	1969	51	60 %	21 %
Résultats personnels	1975	18	33,3 %	-

Les statistiques américaines montrent une décroissance constante de la fréquence de l'étiologie tuberculeuse depuis la première enquête de GUTTMAN en 1930 (68 %) jusqu'aux résultats les plus récents de BIGAZZI en 1968 (10 %) en raison du recul de la maladie tuberculeuse dans ce pays. Nous remarquons aussi que la fréquence de la rétraction corticale paraît augmenter au prorata du recul de la tuberculose.

En FRANCE, la rétraction corticale représente 15 à 20 % des cas environ.

Parmi nos observations six étaient d'origine tuberculeuse dont cinq avaient des antécédents tuberculeux (pulmonaires, coxalgie) et le sixième a présenté après deux ans de traitement hormonal substitutif un mal de POTT alors qu'il n'avait reçu aucune chimiothérapie avant le début de sa maladie surrénalienne.

La recherche des calcifications surrénaliennes, signe de grande valeur, a été positive chez deux d'entre eux.

Pour les autres malades on ne possède aucune preuve formelle en faveur de la rétraction corticale : la recherche des anticorps anti-surréaliens a toujours été négative ; cependant, il existe un faisceau d'éléments d'orientation : dans un cas, la cuti et l'Idr à la tuberculine ont été négatives à plusieurs reprises. La recherche des calcifications surrénaliennes a toujours été négative.

Nous avons déjà signalé la coexistence dans deux de nos observations d'un diabète sucré préexistant à l'insuffisance surrénale, cette constatation soulèverait à nouveau l'hypothèse d'un déficit polyendocrinien d'origine auto-immune, et les observations rapportées dans la littérature sont très nombreuses dans ce domaine, mais la recherche des anticorps surréaliens s'est toujours révélée négative chez nos malades.

Enfin, nous avons l'observation privilégiée que nous avons rapportée en détail (observation n° 1), d'une insuffisance surrénale aiguë à la suite d'un traitement anticoagulant ayant évolué vers l'insuffisance surrénale chronique, véritable maladie d'ADDISON.

On peut penser que la nécrose surrénale aiguë n'a pas été dans ce cas complète d'emblée.

Les autres étiologies de l'I.S.C. constituent un chapitre disparate : toxiques (Morany¹), infectieuses (syphilis), dégénératrices (hémochromatose, amylose), tumorales (métastases bilatérales) ne figurent pas dans nos observations.

VII - TRAITEMENT

=====

"Il est classique et juste de dire que la thérapeutique moderne a bouleversé le pronostic de la maladie d'ADDISON"

(BRICAIRE, 1970)

C'est une thérapeutique hormonale substitutive et l'équilibration d'un addisonien est un acte relativement simple d'exécution à l'heure actuelle.

Dès 1930, SWINGLE et PFIFFNER ont isolé un extrait aqueux de surrénale renfermant de la cortine naturelle. Mais l'emploi de cette médication fut limité par deux obstacles : le premier tenait au prix de revient très élevé et le second à la variation des effets thérapeutiques d'une spécialité à l'autre exposant ainsi le malade à de redoutables dangers.

Le traitement actuel des insuffisances surrénales lentes repose sur l'association cortisoniques + minéralocorticoïdes.

A - LES CORTISONIQUES

L'isolement de la cortisone puis de l'hydrocortisone a fait progresser d'une façon spectaculaire la thérapeutique de l'insuffisance surrénale.

Les autres corticostéroïdes, si nombreux sur le marché, ne trouvent pas leur place ici et seules les véritables hormones (cortisone et hydrocortisone) méritent d'être retenues. Celle-ci possèdent en dehors de leurs vertus glycoprotidiques une action sur l'équilibre hydro-électrolytique.

Le choix entre cortisone et hydrocortisone semble de peu d'intérêt. Il est surtout le fait des préférences individuelles.

Les doses sont faciles à établir, en général, aux alentours de 20 mg/24 h.

B - LES MINERALOCORTICOIDES

1° La désoxycorticostérone fut le premier corps de synthèse isolé (REICHSTEIN, 1937). La D.O.C. assura à elle seule, la cortisone n'étant pas encore commercialisée, l'équilibration des addisoniens dont elle transforma spectaculairement le pronostic.

La solution huileuse d'acétate de désoxycorticostérone (D.O.C.A.) était la plus utilisée (ampoules de 5 à 10 mg de D.O.C.A. injectables par voie musculaire).

2° La 9 α -fluoro-hydrocortisone, sa découverte a constitué un véritable progrès ; ce produit de synthèse est en effet 100 fois plus actif que l'hydrocortisone et 4,7 fois plus actif que la D.O.C. en ce qui concerne le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique. Il a le grand avantage d'être actif par voie buccale. En association avec les cortisoniques, il assure l'équilibre des addisoniens à des posologies modestes de 50 à 100 microgrammes par 24 heures.

Le surdosage de ce comprimé particulièrement actif risque de conduire rapidement à des accidents de rétention sodique et d'hypokaliémie.

En raison de ces dangers, ce produits n'est délivré, en FRANCE, que par les pharmacies centrales des hôpitaux.

C - LES HORMONES SEXUELLES

La testostérone n'a pas un rôle thérapeutique important, mais les vertus sthéniques de l'hormone mâle peuvent appuyer l'action des médications majeures chez l'homme exclusi-

vement. On peut à titre d'exemple, prescrire tous les mois une injection intra-musculaire de 250 mg de testostérone sous forme retard.

La plupart de nos malades prennent actuellement une association hydrocortisone + 9 α -fluorohydrocortisone à des doses réparties comme suit :

- hydrocortisone	(	10 mg	:	20 mg	+	5	:	30 mg	:	40 mg	)
dose quotidienne	(										)
	(	3 cas	:		:		:		:		)
	(	(à cause	:	12 cas	:	2 cas	:	1 cas	:		)
	(	du diabète):	:		:		:		:		)

- 9 α -F.F. 1 cp à 50 γ /jour : 8
 1/2 cp à 50 γ /jour : 3

- D.O.C.A. : 4 cas à raison d'une injection d'une ampoule de
 5 mg 2 fois par semaine.

- Pas de minéralocorticoïdes : 2 cas à cause de l'apparition d'une
 T.A. > 18

1 cas du fait d'une insuffisance sur-
rénale partielle.

L'équilibration hormonale se fait en ambulatoire et ne pose donc pas de problèmes majeurs. Un sous-dosage se traduit par une baisse de la T.A., réapparition de l'asthénie et surtout une hyponatrémie avec fuite urinaire sodée importante. Un sur-dosage se traduit par une élévation de la T.A., un syndrome oedémateux (voir O.A.P.) une tendance à l'obésité et, du point de vue biologique, par une hypernatrémie avec tendance à l'hypokaliémie.

Plus récemment, LINQUETTE et coll. ont montré à la séance de la Société Française d'Endocrinologie du 8 janvier 1975 que le dosage de l'activité rénine plasmatique par radio-immunologie est un témoin indirect des perturbations hydro-ioniques

provoquées par le déficit en minéralocorticoïdes. Ce dosage paraît donc utile dans la conduite et la surveillance du traitement par la 9 α -F.F. de l'Addisonien. Pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu pratiquer ces dosages dans nos observations.

Nos malades prenaient la 9 α -F.F. le matin et l'hydrocortisone en 2 ou 3 prises par jour.

Il semble souhaitable de donner les cortico-stéroïdes dans l'insuffisance surrénale le matin au réveil pour stimuler le rythme nycthéméral normal de la sécrétion surrénale de cortisol.

En cas de fatigue en fin de journée, une dose au 1/3 ou 1/2 de la dose matinale de cortisone sera administrée en complément.

Cette attitude thérapeutique a été préconisée par GHATA (1956) et REINBERG (1971) et plus récemment, elle fut défendue par SIMONIN R., ARGEMI B., et CHARNET J.B. (Mars. Medical 72) qui ont remarqué l'apparition d'un syndrome cushingoïde au cours du traitement d'une maladie d'ADDISON par un corticoïde-retard à petite dose (acétate de méthylprédnisone : 40 mg/semaine) et disparaissent par le retour à une dose orale pondéralement supérieure mais présente de façon à rétablir les rythmes nycthméraux normaux de la force musculaire et de métabolisme des électrolytes.

D - REGIME ALIMENTAIRE

Il doit être normal, varié "bien salé" comportant une ration assez importante de glucides (BRICAIRE, 1970). Le recours à des doses supplémentaires de sel n'est pas nécessaire quand la maladie est bien équilibrée par l'hormonothérapie. Nous avons suivi cette attitude chez nos malades.

LE TRAITEMENT ETANT AINSI CODIFIE, VOYONS QUELLE EST L'EVOLUTION ACTUELLE DE LA MALADIE D'ADDISON TRAITEE.

VIII - EVOLUTION ACTUELLE DE LA MALADIE

=====

Elle ne s'entend que sous hormonothérapie substitutive comme on vient de le voir. La surveillance du traitement se juge sur l'état général : l'asthénie disparaît, le poids revient à la normale, les chiffres tensionnels remontent vers les zones normales et la mélanodermie met en général 18 mois à deux ans de traitement bien suivi pour disparaître.

Très peu de travaux ont été consacrés à l'évolution lointaine des addisoniens traités (en dehors de ceux d'ALBEAUX-FERNET, 1973) ; cependant, cette étude rétrospective qui est au centre de notre exposé présente un intérêt majeur pour le clinicien qui traite une maladie bien codifiée actuellement et dont la survie, il y a une trentaine d'années, ne dépassait guère un ou deux ans.

Notre étude porte donc sur 18 Addisoniens traités depuis 10 à 24 ans. :

(	:	:	:	)			
(ANCIENNETE	:	ENTRE 10	:	ENTRE 15	:	ENTRE 20	)
(DE LA MALADIE	:	ET 15 ANS	:	ET 20 ANS	:	ET 24 ANS	)
(	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	)
((Nombre de cas	:	11	:	4	:	3	)
(	:	dont 3 F	:	dont 2 F	:	dont 1 F	)
(	:	8 H	:	2 H	:	2 H	)
(	:	:	:	:	:	:	)

a - Mode de vie de nos malades

Nos malades appartenait à des milieux sociaux variés et avaient ainsi des modes de vie très différents. Ils ont tous reçu le schéma thérapeutique que nous avons détaillé plus haut et étaient tous avertis qu'il fallait doubler ou tripler la dose d'hydrocortisone lors d'un stress, d'une infection d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale etc... Ils étaient tous revus régulièrement en consultation deux ou trois fois par an ou plus.

Dans l'ensemble, on peut dire que nos malades ont mené une vie relativement normale (à l'exception d'une malade décédée en 1974, à la suite d'un accident sur la voie publique après 15 ans d'évolution de la maladie et de M. Col... qui a fait l'objet de l'observation n° 2 décédé dans un tableau d'O.A.P. en 1975 après 24 ans d'évolution de la maladie). Le pilote d'avion a toujours poursuivi son activité, l'hôtesse de l'air également... Tel représentant de commerce multiplie les voyages à travers le monde, tel autre, peintre, est toujours fidèle à son poste, une malade tenant son magasin est traitée depuis 16 ans.

b - Principales modifications cliniques et para-cliniques

Nous avons récemment convoqué les malades et pratiqué un examen clinique aussi complet que possible ainsi qu'une courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale, et dans la mesure du possible, une radiographie et une tomographie de la selle turcique.

Nous sommes arrivés aux constatations suivantes :

- La mélanodermie persiste dans un seul cas sur 18 après 12 ans d'évolution. Dans tous les autres cas elle a disparu progressivement. (Observation n° 5)

- Le poids des malades était noté à chaque consultation :

- . poids stationnaire depuis le début de la maladie : 8 cas
- . poids augmenté sous traitement : 10 cas dont 5 sont revenus à leur poids habituel antérieur à la maladie et 5 sont devenus obèses.

Cette obésité est-elle liée à un sur-dosage hormonal ? cela ne semble pas à priori évident, car ces malades ont toujours reçu des doses moyennes (aux environs de 20 mg) d'hydrocortisone.

- Quant à la T.A., son amélioration était plus spectaculaire :

(	:	:	:	)
(T.A.	:	:	:	)
(MAXIMA :	2 10	:	ENTRE 14 et 16	: >17)
(	:	:	:	)
(	-----	:	-----	)
(	:	:	:	)
(Nombre :	:	:	:	4 dont)
(de cas :	1	:	13	: un pré)
(	:	:	:	exis-)
(	:	:	:	tant à)
(	:	:	la maladie	)

La tension artérielle était très sensible aux hormones minéralocorticoïdes, l'apparition d'une hypertension artérielle a conduit à diminuer la dose de 9~~M~~F.F. voire à la supprimer dans deux cas et à ajouter de 1'~~M~~ — méthyl-dopa.

Ces constatations montrent la nécessité de surveiller régulièrement le poids et la T.A. de ces malades à chaque consultation.

Modifications du métabolisme des glucides

En dehors des deux cas de diabète sucré présents lors de la découverte de la maladie d'ADDISON, nous avons constaté l'apparition d'un diabète patent (avec glycémie à jeun 1,80g) après 3 ans d'hormonothérapie substitutive chez une femme qui, par ailleurs, suivait une thérapeutique anticonceptionnelle.

Dans les autres cas, la courbe d'H.G.P. fut pratiquée chez 9 malades :

- H.G.P. de type diabétique : 4 cas
(diabète chimique)
- H.G.P. dans les limites de: 4 cas
la normale
- Courbe H.G.P. demeurant plate :
1 cas

on peut donc conclure que pour 10 de nos malades, la moitié a présenté un diabète patent ou diabète chimique, ce qui laisse supposer un léger sur-dosage dans le traitement cortisonique au long cours.

Modifications de la selle turcique

Pour des raisons techniques et économiques nous n'avons pu pratiquer des radio et tomographies de la selle turcique chez six de nos malades. Dans un seul cas (observation n° 2) la selle turcique était augmentée de volume, ballonnée avec amincissement des parois. C'est dans ce cas que l'A.C.T.H. était élevée 3 fois plus que la normale (137 picogrammes pour 100ml).

Quant au dosage de l'A.C.T.H. nous n'avons pu, malheureusement l'effectuer que chez deux malades où elle était dans les limites de la normale.

Les dosages d'A.C.T.H. dans la maladie d'ADDISON ont été rapportée par plusieurs auteurs qui ont tous démontré le feed-back entre le taux de cortisolémie et la sécrétion d'A.C.T.H. (SIRETT N.E. et coll., 1968 ; BESSER et coll. 1969) on doit donc s'attendre à ce que le taux d'A.C.T.H. soit dans les zones de la normale dans une maladie d'ADDISON bien équilibrée à condition de simuler, dans le traitement, le rythme nycthméral du cortisol (vu plus haut).

Accidents évolutifs

Ces accidents sont de caractères différents et leur étude est particulièrement intéressante.

1°-La survenue d'une ou plusieurs poussées d'insuffisance surrénale aigüe a été notée chez 6 de nos malades, déclenchée par des facteurs fort variables :

- . à l'occasion d'une grippe
- . lors d'une crise d'asthme
- . lors d'une tentative d'autolyse par des barbituriques
- . après six mois d'arrêt du traitement chez une malade indocile.

Cependant, il faut reconnaître comme l'a déjà signalé ALBEAUX-FERNET, que cette évolution peut-être assez fantaisiste. C'est ainsi qu'une malade a bien supporté une pneumopathie aigüe, et une extraction dentaire sans augmenter la dose de son traitement qui était à 20 mg d'hydrocortisone et 50 mg de 9-~~X~~-Fluorohydrocortisone. Une autre malade prend irrégulièrement son traitement avec de longues coupures sans décompensation aigüe de sa maladie.

2°-Deux de nos malades ont présenté, au cours des années, des hémorragies digestives : le premier était porteur d'un épithélioma colique (observation n° 2) et le second a extériorisé

risé un ulcère gastro-duodéal après 12 ans de traitement cortisonique.

3°—Quant à la survenue de la grossesse chez les addisonniennes, éventualité peu fréquente et d'un pronostic dramatique avant 1950 (série de PLOTZ : 17 morts sur 24 ; cité dans BERNHEIM R. et coll.) elle est devenue depuis lors un des plus beaux succès de l'hormonothérapie substitutive.

Nous avons eu la chance de compter deux cas parmi nos observations :

. la première (observation n° 3) s'est déroulée normalement et a donné naissance à un enfant rigoureusement normal,

. la seconde a abouti à un avortement thérapeutique à la suite d'une mort foetale in utéro au 4ème mois sans doute pour une raison inconnue car tous les auteurs s'accordent pour dire que le retentissement du traitement substitutif correctement suivi sur le fœtus est nul (BONGIOVANNI, OSLER). Les travaux de GUEGUEN (1962) en particulier, ont montré que des corticoïdes de synthèse donnés à des doses même supraphysiologiques n'ont aucun rôle tératogène chez l'enfant.

Chez la femme enceinte, la survenue de vomissements au cours des trois premiers mois de la grossesse doit inciter à augmenter les doses du traitement substitutif et au moindre doute à faire hospitaliser la malade en milieu spécialisé. Du 4ème au 9ème mois on assiste à une amélioration spontanée de l'insuffisance surrénale maternelle permettant parfois de diminuer voire arrêter, si besoin est, le traitement substitutif.

Ceci est imputé à la fabrication par le placenta de stéroïdes proches des 17-cétostéroïdes ayant une faible action gluco et minéralo-corticoïde non rencontrés en physiologie normale (BAULIEU et JAYLE, 1956).

C'est enfin, l'accouchement et le post-partum qui posent le plus de problèmes car l'insuffisance surrénale semble faciliter l'inertie utérine d'une part et le choc obstétrical, l'hémorragie même minime, l'anesthésie ou l'analgésie simple et les ocytociques d'autre part, peuvent entraîner brusquement une insuffisance surrénale aiguë redoutable.

Ce risque impose l'hospitalisation et la réanimation systématique dès le début du travail.

4°_ Enfin, un seul de nos malades a présenté après 22 ans d'évolution des crises d'O.A.P. à répétition ayant abouti à la mort dans un tableau d'O.A.P. avec collapsus.

IX - CONCLUSION

=====

Notre étude a porté sur l'analyse de 18 observations de malades atteints de maladie d'ADDISON ayant survécu entre 10 et 24 ans grâce à un traitement hormonal substitutif bien codifié actuellement.

Après avoir rappelé les progrès de la physiopathologie, la symptomatologie et l'étiologie de la maladie en les comparant avec nos cas, nous avons analysé la survie de ces malades avec les accidents qui ont grevé l'évolution au long cours.

Une surveillance régulière de ces malades dans le but de prévoir la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë et d'un sur-ou sous-dosage dans le traitement s'impose. Elle doit comporter, lors de chaque consultation, une prise systématique de la T.A., et du poids ainsi qu'un ionogramme sanguin et urinaire et, dans la mesure du possible, une courbe d'H.G.P. afin d'ajuster le traitement.

La surveillance à long terme de nos malades a abouti aux résultats suivants :

- décès par O.A.P. et collapsus	1 cas
- décès à la suite d'un accident de la circulation	1 cas
- Obésité	5 cas
- H.T.A.	3 cas
- Apparition d'un diabète patent	1 cas
- Apparition d'un diabète chimique (H.G.P. anormale uniquement)	4 cas
- Grosse selle turcique avec taux d'A.C.T.H. élevé	1 cas
- Grossesse aboutissant à un enfant normal	1 cas
- Grossesse avec mort foetale in utéro au 4ème mois	1 cas
- Hémorragies digestives	2 cas
- Poussées d'insuffisance surrénale aiguë	6 cas

On remarque donc la fréquence de l'apparition de diabète et d'obésité, sans doute imputables à l'hormonothérapie cortisonique.

Cependant, on peut dire que de nos jours, l'Addisonien possède une thérapeutique purement orale, lui permettant de mener en tout point une vie normale sous la condition pourtant, qu'il n'oublie pas d'adapter la dose compensatrice aux besoins quotidiens.

Un addisonien doit être porteur d'un document indiquant la nature de son affection, les modalités de son traitement et les soins nécessaires d'appliquer en cas d'urgence, d'accident, d'infection ou d'intervention. De ce fait, les risques redoutables d'une insuffisance surrénale aiguë à laquelle 6 de nos malades ont été exposés, devraient diminuer.

Pour conclure, il nous paraît judicieux de souscrire à l'aphorisme de L. de GENNES qui répétait dans son enseignement que :

"BIEN TRAITE, LE SUJET ADDISONIEN SURVIT MAIS CHEMINE SUR UN ETROIT SENTIER BORDE PAR LE PRECIPICE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE".

X - BIBLIOGRAPHIE

=====

- ADDISON T. : On the Constitutional and local effects of disease of the suprarenal Capsules. London : Highley, 1855.
- ALBEAUX-FERNET M. : Survie thérapeutique et guérison de la maladie d'Addison (étude des 17 CS suivis pendant plus de quinze ans). Bull. acad. méd. 157, N° 4. (1964).
- ALBEAUX-FERNET M. : Dix ans de la vie d'une addisonienne. Hormonothérapie et traitement antituberculeux. Concours méd. 86 : 6920-6931 (1974).
- ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J., ROMANI J.D., GELINET M. et AUFFRET M. : Maladie d'Addison et grossesse. A propos d'une observation. Sem. Hôp. Paris 37 : 47-50 (1964).
- ALBEAUX-FERNET M., DERBEUX J., et GELINET M. : Maladie d'Addison suivie pendant 11 années. Episodes comateux ; constitution progressive d'une poly-endocrinose. Considérations pathogéniques et thérapeutiques. Sem. Hôp. Paris 49 : 257-260 (1973).
- ASK-UPMARK E. et RUSSEL HULL : Addison's disease in a university medical department during 20 years. Acta Méd. Scand. 192 : 445-446 (1972).
- BAULIEU E.E., de VIGAN M., BRICAIRE H. et JAYLE M.F. : Lack of secretion of 17-HO corticosteroids in a pregnant woman with Addison's disease. J. Clin. Endocr. 16 : 690 (1956).
- BAULIEU E.E., de VIGAN M., BRICAIRE H. et JAYLE M.F. : Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with Addison's disease. J. Clin. Endocr. 17 : 1478 (1957).
- BAULIEU E.E., DECOURT J., GENNES J.L.D., NETTER A., ROYER P. et PEQUIGNOT H. : Comment conduire l'exploration fonctionnelle de la corticosurrénale ? La Presse Médicale 75 : 809-811 (1967).
- BERNHEIM R. et BAUDET J.M. : Grossesse et insuffisance surrénale. Sem. Hôp Paris 46 : 2177-2180 (1970).
- BESSEL G.M. : Plasma corticotrophin levels in primary and secondary adrenocortical insufficiency. J. Endocr. 33 : X-XI (1969).
- BRICAIRE H. : Le traitement des insuffisances surrénales lentes. Rev. Prat. 20 : 1743-1753 (1970).

- BRICAIRE H., LEPRAT J., WELLER J. et AIMEZ P. : Les insuffisances surrénales lentes. Etude biochimique et thérapeutique. Ann. Biol; Clin. 23 : 495-528 (1965).
- BROWN J.J., FRASER R., LEVER A.F., ROBERTSON J.S., JAMES V.H.T., McCUSKER et WYNN V. : Renin, angiotensin, corticosteroids. J. and electrolyte balance in Addison's disease. Quart. J. Med. 37, 97-118 (1968).
- CAHIERS INTEGRES DE MEDECINE : Endocrinologie surrénale 1,2,3, - 1972.
- CENAC A. : Thèse médecine (Paris 1974). Etudes sur la régulation de la sécrétion de l'Aldostérone.
- CHARLES D., HARKNESS R., KENNY F., MEINNIE, ISMAIL A.A., DURKIN J.W et LORRAINE J.A. : Steroids excretion in an adrenalectomized woman during three successive pregnancies. Amer. J; Obstet. Gynec. 106 : 66-75 (1970).
- DOMART A., HAZARD J., LEPRAT J. et PENTHER P. : Insuffisance surrénale aiguë avec anémie grave chez une addisonienne . Etat maniaque cortisonique. Guérison Bull. et mém.Société méd. Hôp. Paris 76 : 1217-1222 (1960).
- GUEGUEN J. : Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse sur l'état de son enfant à la naissance. Presse Méd. 70 : 2441-2442 (1962).
- GRABER A. et GEVENS J.R. : Persistence of diurnal rhythmicity in plasma A.C.T.H. concentrations in cortisol deficient patients. J. Clin. Endocr. 25 : 804-807 (1965).
- HAZARD J., RICORDEAU G. et PRUDHOMEAUX J.L. : Insuffisance surrénale aiguë puis chronique survenue au cours d'un traitement anti-coagulant. Presse Méd. 79 : 962-964 (1971).
- JOLY J. : L'Addisonien devant la chirurgie. Rev. Prat. XX N°11 1673-1674 (1970)
- LAROCHE C.L., BUGÉ A., LEPRAT J. et LEQUINTREC Y. : Troubles psychiques chez une addisonienne traitée par la cortisone. Ann. Endocr. 17 : 720-724 (1956).
- LINQUETTE M. : Précis d'endocrinologie (1973).

- LINQUETTE M. et LEVEBVRE J. : Considérations physio-pathologiques, et classification des insuffisances surrénales. Rev. Prat. XX N° 11 (1970).
- LINQUETTE M., LEFEBVRE J., FOSSATI P., FOURLINNIE J.C., CAPPOEN J.P. et LECIEUX P. : L'activité rénine plasmatique dans la surveillance du traitement de la maladie d'Addison. Ann. Endocr. 36 : 1975.
- LEPRAT J. : Apport de la biologie au diagnostic des insuffisances surrénales. Rev. Prat. XX N° 11 (1970).
- LUTON J.P. : Exploration fonctionnelles des cortico-surrénales. Rev. Méd. N° 20, 1335-1343 (1972)
- LUTON J.P., LAUDAT Ph. et BRICAIRE M. : L'emploi de la Béta-1- 24.-corticotrophine retard dans l'exploration fonctionnelle du cortex surrénalien. Ann. Endocr. 30 : 456-459 (1969).
- LUTON J.P., SLAMA G., TURPIN G. et BRICAIRE M. : Tentative de stimulation prolongée des insuffisances surrénales par la B1-24 corticotrophin retard. Rev. Fr. Endocr. 13 : 425-434 (1972).
- MODIGLIANI E., PERIE G., MATUCHOUSKY C. et CHORNETTE G. : Maladie d'Addison par métastases surrénales bilatérales. Ann. Méd. Int. 122 : 881-888 (1971).
- MORNEX Ret POUSET G. : L'insuffisance surrénale primaire-clinique et évolution. Rev. Prat. XX N° 11 1697-1714 (1970)
- NERUP J. : Addison's disease-clinical studies. Acta Endocr. (Kbh) 76 : 127-141 (1974).
- NORMINGTON E.A. : Hypertension and oedema complicating pregnancy in Addison's disease. Br. Méd. J. 2 : 148-149 (1972).
- REINBERG A., GHATA J., HALBERG F., APFELBAUM M., GERVAIS P., BOUBOU P., ABULKER G. et DUPONT J. : Distribution temporelle du traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne. Essai de chronothérapie. Ann. Endocr. 52 : 566-572 (1971).
- SCHAISON G., SEBAOUN J. et GILBERT-DREYFUS : Maladie d'Addison et fonction minéralo-trope appréciée chez 10 addisoniens par des dosages statiques et dynamiques de la T.H.A. urinaire. Rev. Fr. Endocr. Clin. 10 : 221-231 (1969).

- SCHAMBELAN M., STOCKIGT J.R. et BIGLIERI E.G. : Isolated hypoaldosterone in adults : a renin deficiency syndrome. New Eng. J. Med. 287 573-578 (1972).
- SIMONIN R., ARGEMI B. et CHARVET J.B. : Syndrome cushingoïde au cours du traitement à petites doses par un corticoïde retard d'une maladie d'Addison. Mars. Med. 109 : 563-564 (1972).
- SIRETT N. : Plasma corticotrophin estimations in Addison's disease and following adrenalectomy for Cushing's disease. J. Clin. Endocr. 28 : 1367-1369 (1968).
- WILLIAMS : Textbook of Endocrinology (1975) avec bibliographie
- WOLF L.M. : Conduite à tenir devant une Addisonienne enceinte. Rev. Prat. XX N° 11 1741-1742 (1970)
- YOO J. : Diabètes and Addison's disease. Post-Grad. Méd. 55 : 62-69 (1974).

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

